Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Ueber die Konzentrationsabhängigkeit von Giftwirkungen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von
Ernst Komossa
(Zahnarzt)
aus Bochum.

1934

Druckausführung Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. Klinge

Referent: Professor Dr. med. et phil. H. Freund

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Ueber die Konzentrationsabhängigkeit von Giftwirkungen.

Die Untersuchungen einzelner fermentativer Stoffwechselvorgänge, die im Zelleben bedeutungsvoll sind, und ihre Beeinflussung durch Gifte in verschiedenen Konzentrationen haben ein großes Beeobachtungsmaterial zu der Frage geliefert, wie sich die Wirkungsweise eines Giftes bei zunehmender Verdünnung verhält. Dabei sind eine Reihe von Einzelfällen zur Beobachtung gekommen, die zeigen, daß Konzentrationsreihen verschiedener Gifte sich keineswegs ohne weiteres in das Schema einordnen lassen, das durch die sogenannte „Biologische Grundregel" von Arndt-Schulz gegeben ist. Es ist keineswegs so, daß ein lähmender Einfluß, den ein Arzneimittel in hohen Konzentrationen ausübt, grundsätzlich mit steigender Verdünnung in einen fördernden umschlägt. Damit entfällt die Berechtigung den an sich höchst problematischen Begriff des „Reizes" einzuführen, gegen den ja von den verschiedensten Seiten, vor allem Heubner, beweiskräftige Einwände erhoben worden sind.

Die Arndt-Schulz'sche Regel ist von den verschiedensten Seiten bearbeitet und kritisiert worden. Die wichtigsten Versuche stammen von Meier (unter Heubner) [1]). Er zeigte, daß unter der Wirkung einer Reihe von Stoffen in verschiedenen Verdünnungen sich verschiedene Stoffwechselvorgänge keineswegs gleichartig verhalten brauchen. Besonders wies er dies an der verschieden gerichteten Beeinflussung verschiedener Hefesorten unter anaeroben und aeroben Bedingungen nach: Atmung und Gärung wurden ganz verschieden beeinflußt, sodaß man keineswegs berechtigt ist, im Sinne der A. S. R. von Lähmung oder Förderung der „Lebenstätigkeit" im allgemeinen zu sprechen. [2]) Auch von homöopathischer Seite sind Einwände gegen die Verallgemeinerung der A. S. R. erhoben worden. Vor allem von Aebly [3]) und Kötschau [4]).

---

[1]) Rolf Meier: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 122, S. 129, 1927.
[2]) Vgl. zu diesen Fragen noch: Rolf Meier: Biochem. Z. Bd. 174, S. 384, 1926 und Heubner: Klin. Wo. 1926, S. 3.
[3]) Aebly: Allgem. homöopathische Zeitung Bd. 179, S. 381, 1931.
[4]) Kötschau: Zur wissenschaftlichen Begründung der Homöopathie, Leipzig 1929, (Verlag Dr. Wilmar Schwabe); siehe dort auch Literatur.

Die Tatsachen stehen eher mit den Vorstellungen in Einklang, die den homöopathischen Gedankengängen zugrundeliegen, nämlich, daß starke Verdünnungen umgekehrte Wirkungsrichtung haben, wie hohe Konzentrationen, wo also die Frage offen bleibt, ob die letzteren hemmen oder fördern. Aber auch diese Umkehr der Wirkungsrichtung ist keineswegs die einzige Möglichkeit der Wirkungsweise verschiedener Konzentrationen. Der allgemeinen „schulmedizinischen" Denkart würde es vielleicht am ehesten entsprechen, wenn eine eindeutige Wirkung in einer bestimmten Richtung — Förderung oder Hemmung — oberhalb einer Schwellenkonzentration beginnt und mit wachsender Konzentration zunimmt. Das vorliegende Beobachtungsmaterial gibt Beispiele für alle die genannten Möglichkeiten. Darüber hinaus liegen aber Beobachtungen vor, in denen sich ganz andere Formen des Kurvenverlaufs ergeben, die z. T. überraschend waren: sie zeigen nämlich, daß in einer Reihe von Fällen, je nach dem Grade der Verdünnung, Hemmungen oder Förderungen wellenförmig miteinander abwechseln können, sodaß die maximalen Wirkungen, im fördernden oder hemmenden Sinne, gelegentlich mitten in die Verdünnungsreihen fallen können oder, daß starke und schwache Konzentrationen den gleichen Erfolg haben. Im Folgenden soll ein Ueberblick über die Ergebnisse gegeben werden, die unter der Einwirkung einer Reihe von Giften in verschiedenen Konzentrationen zur Beobachtung gekommen sind.

Es ist nicht Aufgabe der vorliegenden Arbeit, die Wirkungsweise der einzelnen Gifte mit Rücksicht auf ihre pharmakologischen Wirkungen am intakten Organismus zu behandeln. Es soll vielmehr lediglich der Kurvenverlauf betrachtet werden, der sich bei der graphischen Darstellung der Wirkungsstärke verschiedener Giftkonzentrationen ergibt, wenn man möglichst nur einzelne bestimmte Stoffwechselvorgänge messend verfolgt. Vorläufig sind von H a a r m a n n und seinen Mitarbeitern nur die für den Abbau der Kohlenhydrate wichtigsten Teilvorgänge untersucht worden. Dies sind die Milchsäurebildung, die Glykogen- und die Glukosebilanz, die Phosphorsäureesterspaltung, der Sauerstoffverbrauch und die Dehydrierungsvorgänge (Methylenblauentfärbung). Da aber alle diese Reaktionen für einzelne Kohlenhydrate oder Zwischenprodukte des Kohlenhydratstoffwechsels gesondert betrachtet werden müssen, weil sie durch spezifische Fermentsysteme bedingt werden, so ergibt sich schon hierbei eine größere Zahl von Einzelleistungen der Zelle. Wenn im Folgenden vorläufig nur die mit der Methylenblaumethode gewonnenen Ergebnisse dargestellt werden, so wurde diese Wahl

deshalb getroffen, weil nach Thunberg und seinen Mitarbeitern, vor allem Ahlgren, für jede Wasserstoffdonatorsubstanz eine spezifische Dehydrase besteht; schon die Thunberg'schen Arbeiten zeigen, daß die einzelnen dehydrierenden Fermente hinsichtlich ihrer Beeinflußbarkeit sich voneinander unterscheiden. Die Ergebnisse, die mit dieser Methode gewonnen wurden, geben also einen Einblick in die Veränderungen, die eine größere Zahl von Abbauvorgängen unter der Einwirkung der Gifte erfahren. Dazu kommt, daß aus methodischen Gründen es gerade mit dieser Methode am leichtesten möglich war, größere Konzentrationsreihen zu untersuchen.

Im allgemeinen erstreckt sich diese Reihe von 10^{-2} — 10^{-10}. Sicher sind dabei z. T. wichtige Teile des Kurvenverlaufs nicht mitbeobachtet, weil die Erfahrungen an anderen Einzelreaktionen gezeigt haben, daß die unterste Grenze der Wirksamkeit oft bei wesentlich größeren Verdünnungen liegen kann, z. T. sogar bis zur Verdünnung 10^{-20} herauf. Für unsere mehr allgemeine Betrachtung aber reicht das vorliegende Material aus.

Die einzelnen untersuchten Teilvorgänge des Zellstoffwechsels sind die folgenden: zunächst wurde die Methylenblauentfärbung durch unausgewaschenen Skelettmuskel ohne besondere Zusätze untersucht, sodann durch Laktatzusatz die Dehydrierung der Milchsäure am Skelettmuskel, weiter die Dehydrierung der Glukose durch Herzmuskulatur und z. T. auch durch Hirn. (Diese beiden Gewebe geben Beispiele für zwei verschiedene Arten des Glukoseabbaus — Hirngewebe ohne die Zwischenbildung von Phosphorsäureestern und Herzmuskel über die intermediäre Phosphorsäureesterbildung). Und schließlich wurde an ausgewaschenem Muskelgewebe die Dehydrierung von Bernsteinsäure, Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure untersucht — eine Versuchsanordnung, die die einfachsten Stoffwechselbedingungen bietet, da durch das Auswaschen die im Gewebe enthaltenen, als physiologische „Donatoren" wirkenden Nährsubstanzen und außerdem eine Reihe von Fermenten entfernt sind.

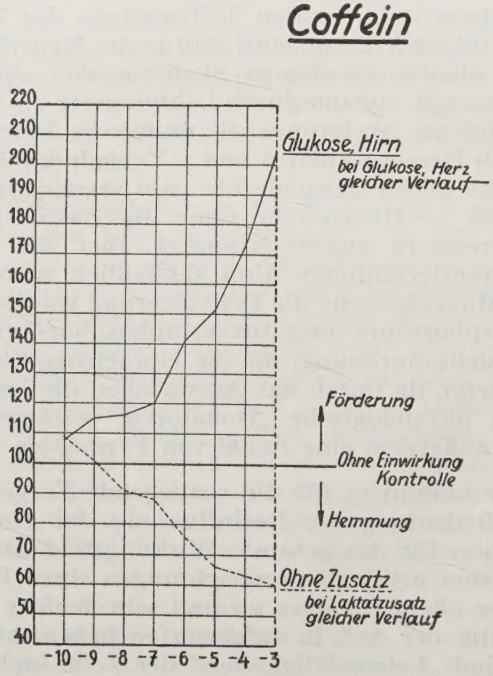
Auch hier kommt es für die vorliegende Frage nicht darauf an, welche Bedeutung die Beeinflussung der einzelnen Stoffwechselreaktion für das gesamte Wirkungsbild der Gifte haben kann. Wohl aber geben die Beobachtungen einen Beitrag zu der Frage, die vor allem Heubner und sein Schüler Rolf Meier bei ihrer Kritik der A. S. R. aufgeworfen haben: alle diese Teilreaktionen sind „Lebenstätigkeiten" der Zelle und es wird sich zeigen, daß selbst an diesen mehr zufällig ausgewählten Einzelreaktionen die Giftwirkung in der gleichen Konzentration sich

nach den verschiedensten Richtungen hin äußern kann, sodaß man keineswegs von einer auf alle Lebensvorgänge wirkenden, anfachenden, beschleunigenden, hemmenden oder aufhebenden Wirkung von „Reizen" sprechen kann.

Im folgenden soll zunächst an einer Reihe von Einzelbeispielen die Mannigfaltigkeit der chemischen Beeinflussung gezeigt werden. Als erstes Beispiel dient die Wirkung des Coffeins.

Beispiel I. Coffein. [5])

In dem untersuchten Konzentrationsbereich wird der Abbau der Glukose im Hirn und im Herz gefördert, und zwar steigt von einem Indifferenzpunkt bei 10^{-10} die Wirkung parallel der Konzentration an. Umgekehrt wird das Dehydrierungsvermögen der Skelettmuskulatur ohne Zusatz und mit Zusatz von Laktat gehemmt und zwar liegt bei 10^{-10} noch eine geringe Förderung



[5]) Kocks: Inaugural-Dissertation, Münster, 1933.

vor. Der Indifferenzpunkt liegt bei 10^{-9}; dann tritt eine Hemmung auf, die in etwas flacherem Kurvenverlauf der Konzentration parallel geht. Nach den Versuchsergebnissen über die Coffeinwirkung an anderen Reaktionen hätte bei Untersuchung stärkerer Verdünnungsgrade eine vollkommene Kreuzung der beiden Kurven stattgefunden. Innerhalb des untersuchten Konzentrationsbereiches liefert das Beispiel des Coffeins jedoch zwei Kurven, die etwa dem Gedanken der allopathischen Arzneianwendung nahestehen: sobald die Schwellenkonzentration der Wirksamkeit erreicht ist, steigt die Wirkungsstärke mit der Konzentration und zwar gleichgültig, ob es sich um eine Hemmung oder um eine Förderung handelt. Es sei hinzugefügt, daß im allgemeinen beim Coffein vorwiegend fördernde Wirkungen angenommen werden. Die Homöopathie verwendet aber Coffea in hoher Potenzierung als Schlafmittel.

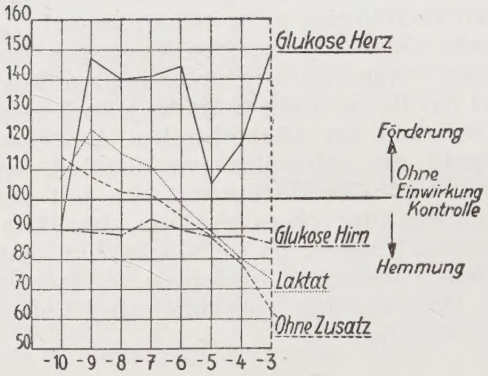
Beispiel II und III. Theobromin und Theocin. [6])

Die beiden anderen Purine zeigen innerhalb der untersuchten Konzentrationen weitere Beispiele für den Kurvenverlauf. Beim Theobromin verhält sich die Dehydrierung ohne Zusatz und durch Laktat durch Skelettmuskel, beim Theocin die Dehydrierung der Glukose durch Herzmuskel so, wie es der A. S. R. entspricht: starke Verdünnungen fördern, und mit steigender Konzentration nimmt die Förderung zunächst bis zu einem Indifferenzpunkt ab und schlägt dann in eine zunehmende Hemmung um. Das umgekehrte Bild zeigt die Glukosedehydrierung durch Hirn unter Theocinwirkung: hier wirken starke Verdünnungen hemmend, bei ansteigender Konzentration geht die Hemmung in eine Förderung über, deren Maximum bereits bei 10^{-8} erreicht ist; weiterer Anstieg der Konzentration verstärkt die Wirkung nicht. Die Theobrominwirkung am Hirn besteht in einer mittelstarken Hemmung, die in gleicher Stärke durch sämtliche Konzentrationen von 10^{-10} bis 10^{-3} bestehen bleibt, also keinerlei Konzentrationsabhängigkeit zeigt. Die überraschendste Kurvenform wird durch Theobromin am Glukoseabbau durch Herz hervorgerufen. Hier ist bei den starken Verdünnungen von 10^{-9} bis 10^{-6} etwa eine gleichstarke Förderung zu verzeichnen, die bei 10^{-5} in fast völlige Wirkungslosigkeit übergeht; bei weiterem Anstieg der Konzentration steigt die fördernde Wirkung steil wieder an.

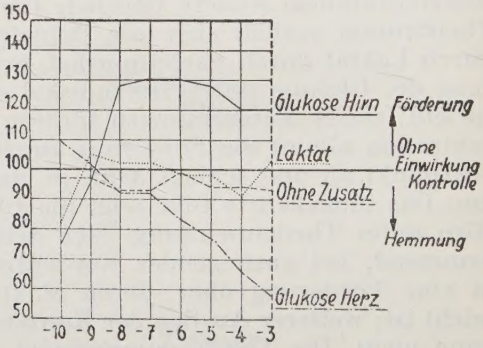
---

[6]) Fischer: Inaugural-Dissertation, Münster, 1933.

Theobromin



Theocin

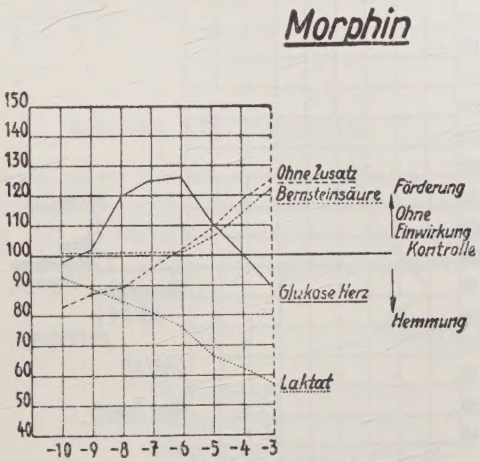


Beispiel IV. Morphin. [7])

In dem untersuchten Konzentrationsbereich liefern die unter Morphin gewonnenen Kurven gute Beispiele für die ganz verschiedene Empfindlichkeit der Einzelreaktionen. An der Muskulatur ohne Zusatz und mit Laktatzusatz hat bereits die Ver-

[7]) Osenberg: Inaugural-Dissertation, Münster, 1933.

dünnung 10^{-10} den Schwellenwert der Wirksamkeit überschritten. Beide Dehydrierungsreaktionen werden bei dieser Konzentration schon gehemmt. Während aber beim Laktatzusatz die Hemmungswirkung mit der Konzentration ansteigt, nimmt die Hemmung der Dehydrierungen am Muskel ohne Zusatz mit steigender Konzentration ab und schlägt in eine Förderung um. Die Bernsteinsäuredehydrierung wird erst von Konzentrationen oberhalb 10^{-6} beeinflußt und zwar parallel der Konzentrationszunahme gefördert. Eine Besonderheit bietet wieder die Kurve der Glukosedehydrierung durch Herzmuskulatur. Nach Ueberschreiten der Schwellenkonzentration tritt eine Förderung ein, die in der mittleren Konzentration 10^{-7} bis 10^{-6} ihr Maximum hat und bei weiterem Anstieg bis unter den Kontrollwert absinkt.

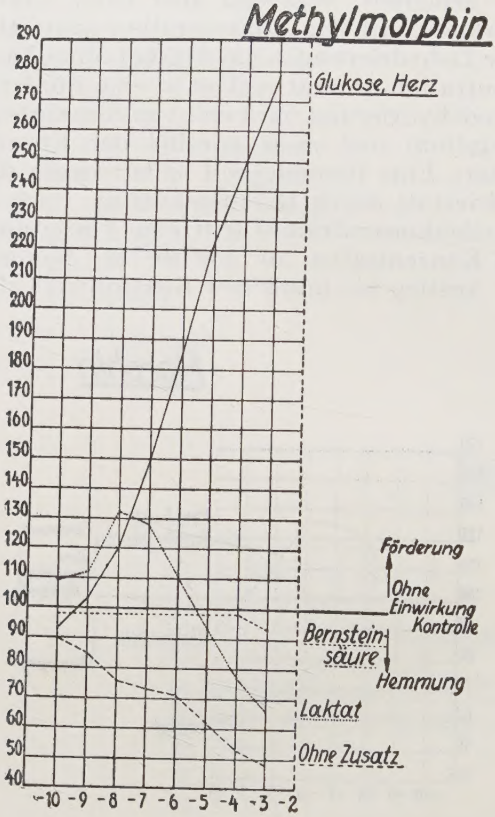


Beispiel V. Methylmorphin. [8])

In dem folgenden Versuchsbeispiel finden sich keine grundsätzlich neuen Kurvenformen, wohl aber zeigt es besonders klar die enormen Unterschiede, die schon eine geringe Abänderung des Moleküls im Wirkungsbilde hervorruft. Man vergleiche den Kurvenverlauf an Muskulatur ohne Zusatz und mit Laktat, sowie bei Herzmuskel und Glukose in den Versuchen mit Morphin und Methylmorphin.

---

[8]) Osenberg: l. c.

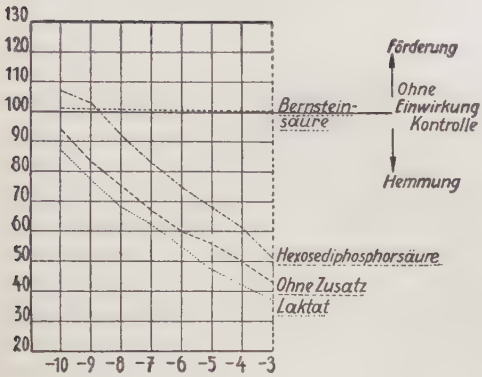


Beispiel VI. Narcotin. [9])

Das Kurvenbild bei Narcotin ist wesentlich undifferenzierter als die bisherigen. Es zeigt vor allem die völlige Unempfindlichkeit der Bernsteinsäuredehydrase, während alle anderen mit steigender Konzentration stark gehemmt werden.

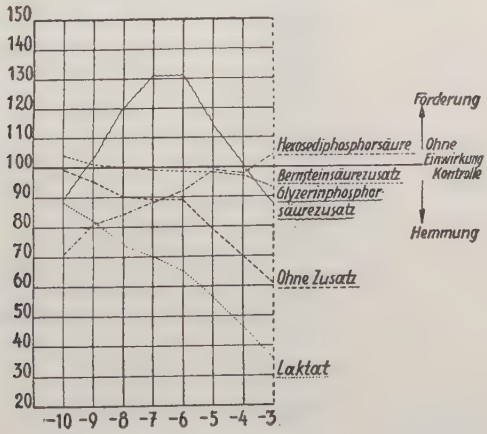
---

[9]) Lenzen: Inaugural-Dissertation, Münster, 1933.



Beispiel VII. Papaverin. [10])

Das chemisch dem Narcotin nahestehende Papaverin zeigt bei dem Glyzerinphosphorsäureabbau eine Kurvenform, bei der das Maximum der Wirkung wieder bei den mittleren Konzentrationen 10^{-7} und 10^{-6} liegt. Von diesen Konzentrationen fällt



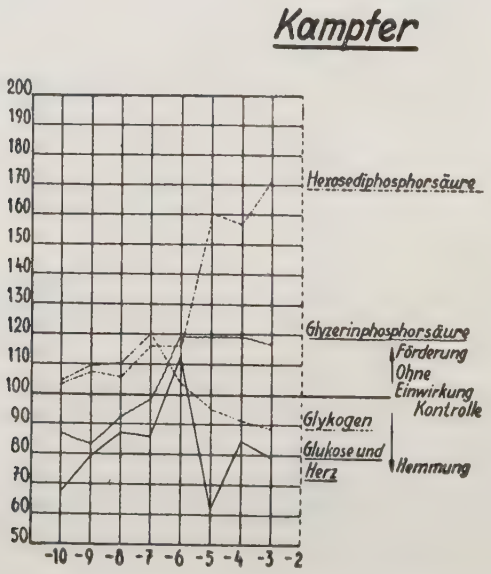
[10]) Pennekamp: Inaugural-Dissertation, Münster, 1933.

die Wirkung nach oben und unten ab und schlägt bei ansteigender und fallender Konzentration in Hemmung um, sodaß bei 10^{-10} und bei 10^{-3} eine gleichstarke Hemmungswirkung in Erscheinung tritt.

Beispiel VIII. Kampfer. [11])

Die Kampferwirkung gibt zunächst eine Reihe von Kurvenverläufen, die den bisher besprochenen gleichen; eine Besonderheit bietet die Glukosedehydrierung am Herzen. Die stärkste Verdünnung ruft eine sehr erhebliche Hemmung hervor; mit steigender Konzentration schlägt die Hemmung in einer Förderung um, die geringgradig ist, aber nur bei der Konzentration 10^{-6} beobachtet wird, während die höheren Konzentrationen wieder hochgradig hemmen. Auch hier sind also höchste und niedrigste Konzentrationen gleichwirksam, während mittlere Konzentrationen schwächer, oder sogar unwirksam sind.

Weitere Beispiele für die bereits besprochenen Kurvenverläufe bieten Kupfersulfat, Mangansulfat, Eisenchlorid. Diese brauchen im einzelnen nicht besprochen zu werden. Im allgemeinen ist bei den Metallsalzen überwiegend die A. S. R. geltend.

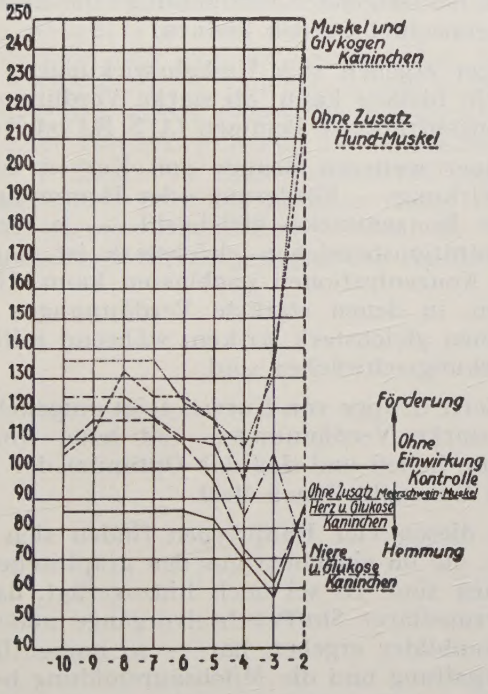


[11]) Papenheim: Inaugural-Dissertation, Münster, 1933.

Beispiel IX. Natriumarsenit. [12])

Dasselbe gilt auch bis auf zwei Ausnahmen für das Natriumarsenit. Der Glukoseabbau am Herzen wird durchgehends gehemmt und zwar folgt die Hemmung nicht der Konzentration, sondern zeigt ein Maximum bei 10^{-4} und 10^{-3}. Der Glykogenabbau im Muskel wird schon durch die schwächsten Konzentrationen stark gefördert; die Förderung nimmt dann zwischen 10^{-7} und 10^{-3} erheblich ab und steigt dann wieder ganz steil zu höchsten Werten an, die etwa 250 % der Normalzahlen ausmachen. Aehnlich ist der Verlauf bei Muskulatur ohne Zusatz.

Natrium-Arsenit



[12]) Brackmann: Inaugural-Dissertation, Münster, 1934, im Druck

Zusammenfassung.

Aus dem vorliegenden Material ergeben sich eine Reihe allgemeiner Schlußfolgerungen: wenn wir zunächst lediglich die Kurven einordnen, welche das graphische Bild der Konzentrationsabhängigkeit einzelner Zellfunktionen geben, so sind alle Möglichkeiten verwirklicht, die eingangs erörtert wurden.

I. Verhältnismäßig selten liegt es so, daß von einer Schwellenkonzentration an die Wirkung in einer Richtung mit der Konzentration ansteigt. Zum Teil muß dabei der Vorbehalt gemacht werden, daß die untersuchten Verdünnungsgrade nicht ausreichen und daß bei steigender Verdünnung eine Umkehr der Wirkung hätte beobachtet werden können.

II. Häufiger ergeben sich Umkehrwirkungen, bei denen es außer Betracht bleiben kann, ob starke Verdünnungen fördern und hohe Konzentrationen hemmen (A. S. R.) oder umgekehrt.

III. In einer weiteren Gruppe von Kurven zeigt sich eine eindeutige Wirkung — Förderung oder Hemmung —, die aber nicht mit der Konzentration gleichgeht, — ja nicht einmal in allen Konzentrationsbereichen gleichstark ist, sondern gerade in mittleren Konzentrationen nachlassen kann. Hier sind also Fälle gegeben, in denen stärkste Verdünnungen und höchste Konzentrationen gleichstark wirken, während mittlere Konzentrationen wirkungsschwächer sind.

IV. Die vierte Gruppe von Kurven zeigt umgekehrt, daß unter Umständen starke Verdünnungen und hohe Konzentrationen keine Wirkung haben und daß das Optimum der Wirkung nur bei mittleren Konzentrationen liegt.

Zwischen diesen vier Haupttypen finden sich verschiedene Mischformen, die im einzelnen aus den graphischen Darstellungen zu ersehen sind. Es sei noch hinzugefügt, daß die Untersuchung intermediärer Stoffwechselvorgänge anderer Art noch weitere Kurvenbilder ergeben hat — so namentlich die Phosphorsäureabspaltung und die Milchsäurebildung bei Zusatz von Verdünnungen zwischen 10^{-20} bis 10^{-3}, vor allem bei Zusatz von Thyroxin, Dijodtyrosin und Jodkalium: dabei finden sich in

verschiedenen Konzentrationsbereichen 2—3 Maxima der Förderung, zwischen denen Maxima der Hemmung liegen; also mehrphasige Kurvenverläufe, die in den oben genannten Beispielen und wohl im allgemeinen bei den Dehydrierungsreaktionen fehlen, oder nur angedeutet sind.

Schon die wenigen untersuchten intermediären Stoffwechselvorgänge zeigen, daß es kaum ein Gift gibt, bei dem man von einer an allen Zellfunktionen sich auswirkenden einheitlichen Wirkungsrichtung sprechen kann. Dies gibt weiteres Material zu der Kritik an der A. S. R. und bestätigt aufs neue die Ergebnisse Rolf Meier's.

Wenn die obigen Versuchsbeispiele vom Standpunkt der einzelnen Giftwirkungen aus betrachtet werden, so zeigen die quantitativen und qualitativen Empfindlichkeitsunterschiede selbst der wenigen hier betrachteten einander so nahestehenden Fermentreaktionen, wie fein differenziert die Wirkung jedes einzelnen Stoffes ist und wie stark selbst geringfügige Abänderungen des chemischen Moleküls diese Wirkungsbilder abändern. Dies zeigt sich besonders bei dem Vergleich der drei Purinkörper Coffein, Theobromin und Theocin und bei dem Vergleich von Morphin und Methylmorphin. Um hier klarer zu sehen wäre es aber erforderlich, alle bisher untersuchten intermediären Stoffwechselwirkungen zusammenfassend zu bearbeiten, wobei zunächst nur die Vorgänge im Kohlenhydratstoffwechsel der Untersuchung zugänglich sind. Im Rahmen dieser Arbeit sollten nur die Verlaufsformen besprochen werden, die sich aus der Wirkung verschiedener Giftkonzentrationen ergeben.

Lebenslauf.

Am 6. November 1909 wurde ich in Bochum als Sohn des Vollziehungsbeamten August Komossa und seiner Ehefrau Anna geb. Bechlars geboren. Vom 6. bis 10. Lebensjahre besuchte ich die dortige evangelische Volksschule, um im Jahre 1920 auf das Reformrealgymnasium der gleichen Stadt überzutreten. Nach Ablegung der Reifeprüfung im März 1930 trat ich in ein Exportgeschäft in Hamburg als kaufmännischer Lehrling ein und blieb in dieser Stellung bis zum September desselben Jahres. Dann wandte ich mich meiner ursprünglichen Neigung, der Zahnheilkunde zu und ließ mich im November an der Universität Münster immatrikulieren. Dort legte ich nach drei Semestern mein Vorexamen und nach vier weiteren Semestern im Juni 1934 mein zahnärztliches Staatsexamen ab.